

⑫ 公開特許公報(A) 昭61-233620

⑤ Int.Cl.⁴
A 61 K 31/59識別記号
A F C庁内整理番号
7252-4C

④ 公開 昭和61年(1986)10月17日

審査請求 有 発明の数 1 (全8頁)

⑬ 発明の名称 家畜動物の低カルシウム血症処置剤

⑭ 特 願 昭60-267585

⑮ 出 願 昭49(1974)8月30日

⑯ 特 願 昭49-99836の分割

優先権主張 ⑰ 1973年1月10日 ⑱ 米国(US) ⑲ 322462

⑳ 発 明 者 デイレック・ハロル イギリス国ロンドン、エス・ダブリュー・7、オンズ ロ
ド・リチャード・バー ウスクウェア47番
トン㉑ 出 願 人 リサーチ・インステイ アメリカ合衆国マサチューセッツ州(02142) ケンブリッ
チュート・フオア・メ ジ、アマーストストリート49番
デイスン・アンド・ケ
ミストリー・インコー
ポレイテッド㉒ 代 理 人 弁理士 佐藤 辰男 外1名
最終頁に続く

明 細 書

1. 発明の名称

家畜動物の低カルシウム血症処置剤

2. 特許請求の範囲

1 α -ヒドロキシビタミンD化合物または1 α -ヒドロキシ-9,10-ジヒドロタキステロールを有効成分とする出産時または出産間近な家畜動物の低カルシウム血症処置剤。

3. 発明の詳細な説明

本発明は、家畜動物の低カルシウム血症処置剤に関する。更に詳細には、1 α -ヒドロキシビタミンD化合物または1 α -ヒドロキシ-9,10-ジヒドロタキステロールを有効成分とする出産時または出産間近な家畜動物の低カルシウム血症防止もしくは予防剤に関する。

2,5-ヒドロキシ基をも有している1 α -ヒドロキシビタミンD誘導体は、治療においてそれらをかなり有用ならしめる有利な生化学的性質を有していることが知られている。すなわちそれらは

相当する1 α -無置換化合物よりもより速効性であり且つ系からより迅速に除去され、そしてその結果徐々にしか系から除去されない通常のビタミンD化合物よりもビタミン毒性を誘発する可能性がより小となる。更に、このヒドロキシル化された誘導体は、通常のビタミン処置に応答しない一見ビタミンD欠乏症の症状を緩和するのに往々にして有効である。

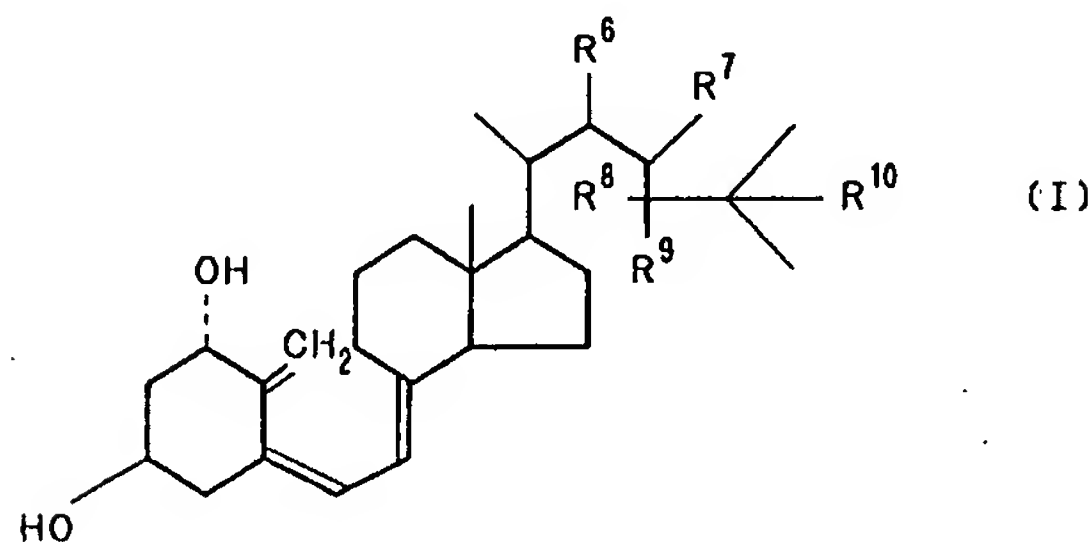
そこで、本発明者は特定の新規化合物すなわち1 α -ヒドロキシ-25-H-ビタミンD誘導体、特に1 α -ヒドロキシビタミンD₂および1 α -ヒドロキシビタミンD₃ならびに相当する1 α -ヒドロキシ-9,10-ジヒドロタキステロールが特に有用な活性を有することを見出した。

本発明者等は、更に驚くべきことに、1 α -ヒドロキシビタミンD₃、1 α ,25-ジヒドロキシビタミンD₃などの1 α -ヒドロキシビタミンD化合物および1 α -ヒドロキシ-9,10-ジヒドロタキステロールが分娩期またはそれに近い時期の家畜例えば牛、特に雌牛における低カルシウム血

症の予防に有効であることを見出した。

従って本発明によれば、 1α -ヒドロキシビタミンD化合物または 1α -ヒドロキシ-9,10-ジヒドロタキステロールを有効成分とする出産時または出産間近な家畜動物の低カルシウム血症処置剤が提供される。

1α -ヒドロキシビタミンD化合物は、下記式(1)



(式中 R^6 および R^7 はそれぞれ水素原子またはヒドロキシル基を表わすかまたは一緒になって炭素-炭素二重結合またはエポキシ基を形成しており、 R^8 および R^{10} は同じかまたは異なり、そしてそれぞれ水素原子またはヒドロキ

- 3 -

シロキシビタミンD₃ が好ましい。

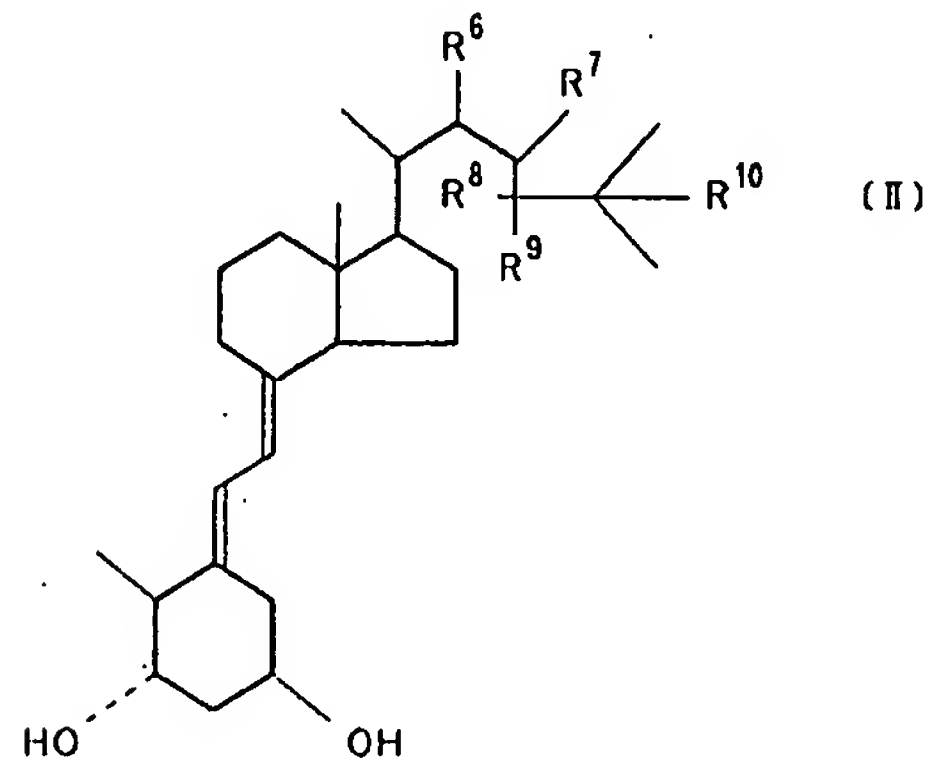
1α -ヒドロキシビタミンD化合物または 1α -ヒドロキシ-9,10-ジヒドロタキステロールは、腸内カルシウム輸送、骨カルシウム吸収、骨軟化および骨形成を刺激する生物学的活性を有し、なかんずく、分娩期またはそれに近い時期の家畜例えば牛、特に雌牛における低カルシウムの血症の予防に、あるいは乳牛の牛乳熱の予防に有効である。

1α -ヒドロキシビタミンD₃ はこの点について特に価値あるものである。何故ならばこの化合物の高活性および低毒性はたとえば低カルシウム血症の前歴のない動物を含めて動物の群に対して長期間にわたり低薬量において予防的に投与することを可能ならしめるからである。このことはこの分野における従来のビタミンD化合物の使用と対照的である。何故ならたとえばビタミンD₃ のような化合物を使用する際に要する高薬量により、とりわけ経済的理由により、従来は前記のビタミンを低カルシウム血症の前歴のある動物のみに投

- 5 -

与するのが通常であったからである。

シル基を表わし、そして R^9 は水素原子またはメチルまたはエチル基を表わす)で表わされる化合物が好ましい対象である。 1α -ヒドロキシ-9,10-ジヒドロタキステロールは下記式(II)



(式中 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} は式(I)に対して定義したとおりである)

で表わされる化合物を好ましい対象とする。

なかでも 1α -ヒドロキシビタミンD₃、 1α -25-ジヒドロキシビタミンD₃、特に 1α -ヒド

- 4 -

与するのが通常であったからである。

1α -ヒドロキシビタミンD₃ または 1α -ヒドロキシ-9,10-ジヒドロタキステロールの投与量は好ましくは10~200 μg /日、更には15~100 μg /日である。

一般に、 1α -ヒドロキシビタミンD化合物および 1α -ヒドロキシ-9,10-タキステロールは、注射可能な液体担体例えば滅菌したバイロゲンなしの水、滅菌した過酸化水素なしのエチルオレアート、脱水アルコール、プロピレングリコールまたは脱水アルコール/プロピレングリコール混合物と共に組合せて、非経腸的に投与することができる。注射可能な組成物は、好ましくは薬量単位の形態例えばアンプルに調製される。

1α -ヒドロキシビタミンD化合物および 1α -ヒドロキシ-9,10-ジヒドロタキステロールが酸化を受け易いことの故に一般にこれら物質を含有する薬用組成物は、少くとも痕跡量の抗酸化剤例えばアスコルビン酸、ブチル化ヒドロキシアニソールまたはヒドロキノンを含むべきことが好

- 6 -

ましい。

1 α -ヒドロキシビタミンD化合物または1 α -ヒドロキシ-9,10-ジヒドロタキステロールは経口投与可能であり、1 α -ヒドロキシ化合物または1 α -ヒドロキシ-9,10-ジヒドロタキステロールを含有する経口投与可能な組成物は、所望により、1種またはそれ以上の生理学的に許容しうる担体および/または賦形剤を含有していてもよく、そしてまたこれは固体であることも液体であることもできる。この組成物は例えば錠剤、コーティングした錠剤、カプセル、甘味入り錠剤、水性または油性懸濁液、溶液、乳剤、シロップ、エリキシルおよび使用前に水または他の適当な液体ベヒクルを使って再構成するに適当な乾燥生成物を含めて任意の便利な形態をとることができる。

1 α -ヒドロキシ化合物または1 α -ヒドロキシ-9,10-ジヒドロタキステロールを含有する錠剤およびカプセルは、所望により慣用の成分例えば結合剤例えばシロップ、アカシア、ゼラチン、ソルビトール、トラガカントまたはポリビニルピ

- 7 -

リコールまたはエチルアルコール、および保存料例えばメチルまたはプロピル p -ヒドロキシベンゾエートまたはソルビン酸を含有しうる。液体組成物は、便利には例えば薬量単位形態の生成物を与えるためにゼラチン中に封入することができる。

本発明の組成物は、他の治療上有効な成分例えばカルシウム塩（例えば乳酸塩、乳酸のナトリウム塩、燐酸塩、グルコン酸塩または次亜燐酸塩）および/またはその他の本質的な微量元素例えばマグネシウム、マンガン、鉄、銅、亜鉛および沃素の塩類および/または他のビタミン例えばビタミンA、ビタミンB₁、ビタミンB₂、ニコチンアミド、パントテン酸またはその塩例えばカルシウム塩、ビタミンB₆、ビタミンB₁₂葉酸、ビタミンCおよびビタミンEを含有していてもよい。

1 α -ヒドロキシビタミンD化合物、1 α -ヒドロキシ-9,10-ジヒドロタキステロールは直腸投与に適当なものとしており、そしてこの目的に対する例えば有効薬量の1 α -ヒドロキシビタミンD₃を慣用の坐薬ベース例えばカカオ脂または

- 9 -

ロリドン、充填剤例えば乳糖、砂糖、とうもろこし澱粉、燐酸カルシウム、ソルビトールまたはグリシン、滑沢剤例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコールまたはシリカ、崩壊剤例えば馬鈴薯澱粉または許容しうる潤滑剤例えばラウリル硫酸ナトリウムを含有していてもよい。錠剤は当技術の周知の方法によってコーティングすることができる。

液体状1 α -ヒドロキシビタミンD化合物または1 α -ヒドロキシ-9,10-ジヒドロタキステロールの組成物は、慣用の酸化剤例えば懸濁剤例えばソルビトールシロップ、メチルセルロース、グルコース/砂糖シロップ、ゼラチン、ヒドロキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ステアリン酸アルミニウムゲルまたは水素添加された食用脂、乳化剤例えばレシチン、ソルビタンモノオレアートまたはアカシア、食用油を包含しうる非水性ベヒクル例えば植物油例えば落花生油、アーモンド油、分画ココナッツ油、魚肝油、油状エステル例えばポリソルベート80、プロピレング

- 8 -

その他のグリセライドとの混合物中に含有している薬用組成物は本発明の範囲内に入るものである。

1 α -ヒドロキシD化合物または1 α -ヒドロキシ-9,10-ジヒドロタキステロールは、例えば他のビタミンとの組合せにおいて食物補足物としてかまたは食物補足物の成分として使用することができる。そのような用法の一例はミルクの強化においてである。例えば1クォートのミルク当り0.1~0.5 μ gの1 α -ヒドロキシビタミンD₃を混入することができる。

1 α -ヒドロキシビタミンD化合物および1 α -ヒドロキシ-9,10-ジヒドロタキステロールは前記低カルシウム血症の防止を目的として動物用および家畜用飼料に配合され得るものである。

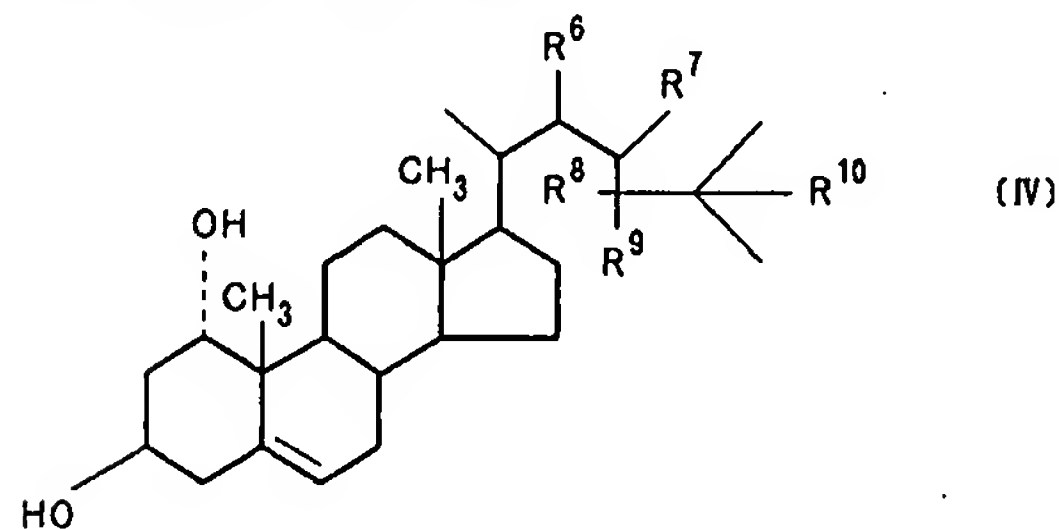
かかる動物用飼料は通常の方法により例えば前記のビタミン化合物を家畜用ケーキのような固形飼料あるいは粒状鉱物性補給剤（例えば穀粉、とうもろこし粉、大豆粉、石灰石、必須の微量元素およびその他のビタミン類のような成分を含有する補給剤）のような飼料補給剤と混和すること

- 10 -

によって製造され得る。前記のビタミンは飼料中にその均質な分配を可能にする任意の形で適用され得る。例えば、前記のビタミン化合物は水または適当な有機溶媒（例えばエタノール）中に溶解させて適用され、その後所望に応じて前記の溶媒は該飼料から除去され得る。さらに、アスコルビン酸、ブチル化ヒドロキシアニソールまたはヒドロキノンのような抗酸化剤もまた前記ビタミン含有飼料の保存安定性を改良するために添加され得る。前記のビタミンはまた固体（例えば結晶性固体）の形で適用され得るものであり、飼料と均密に混合することにより均質な配分を確実にすることが好ましい。固体のビタミンはその安定性を強化するために所望に応じて最初に既知の方法により例えば前述のような抗酸化剤で被覆するかあるいは粉碎された石灰石または白亜のような基質上に吸着させてもよい。さらにまたある適用例においては前記のビタミン化合物をそれを含むしなければ単なる普通の多ビタミン製剤に過ぎない製剤の1成分として使用することも有利である。

- 11 -

緒になってエポキシサイド基 $\begin{array}{c} \diagup \text{O} \diagdown \end{array}$ を形成しており、 R^3 は還元的に除去可能な原子または基を表わしそして R^4 が水素原子を表わすか、または R^3 と R^4 が一緒に炭素-炭素二重結合を形成しており、そして $R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}$ は式 (I) の定義と同じである) のケトン出発物質を、リチウムおよび液体アンモニアで還元して式 (IV)

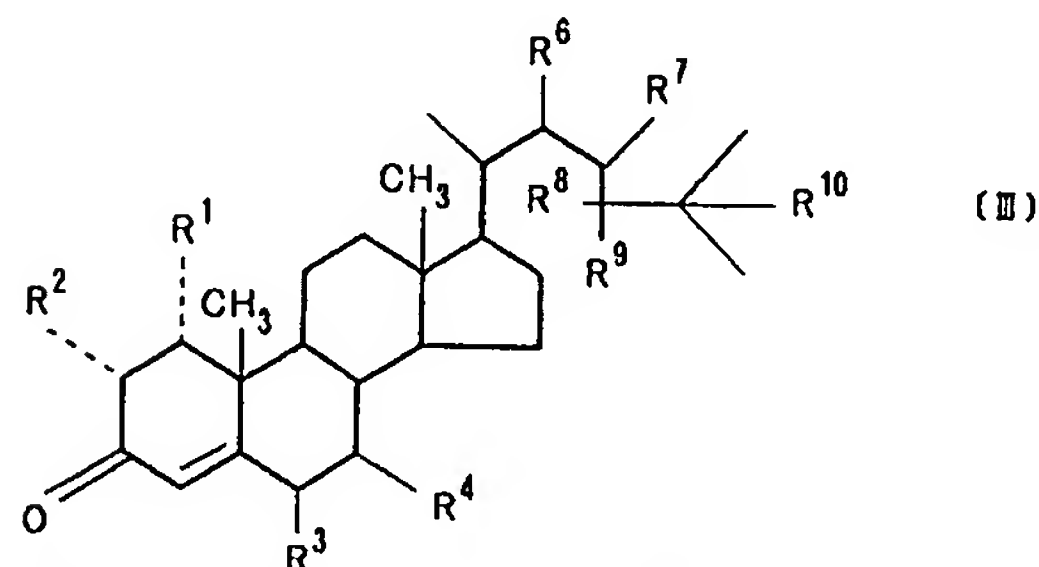


(式中 $R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}$ は式 (I) に対して定義したとおりである) により表わすことのできる $1\alpha, 3\beta$ -ジオールを生成させる。

- 13 -

予防を目的とした代表的な補給剤は補給剤1ポンド当り $0.1 \sim 12 \mu g$ (~ 0.2 ないし $8 \mu g / kg$) のビタミン、特に 1α -ヒドロキシビタミン D_3 を含有するであろう。この補給剤は乳牛および豚のような家畜に対して $22 \sim 44 kg$ ($10 \sim 20 lbs$) / 動物 / 日の割合で飼料として与えられる。

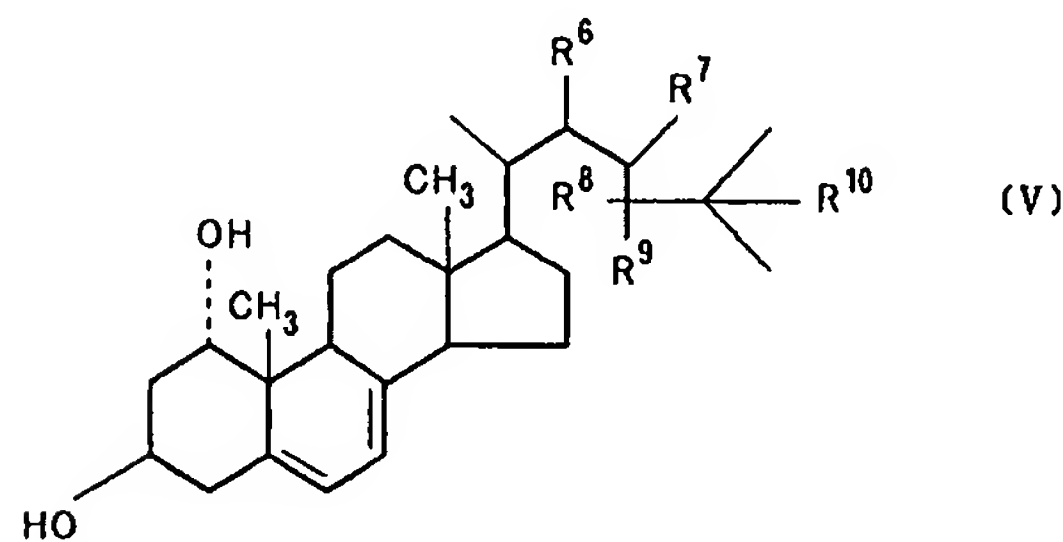
本発明の化合物は以下のようにして製造することができる。下記式 (III)



(式中 R^1 はヒドロキシル基を表わしそして R^2 は水素原子を表わすか、または R^1 と R^2 は一

- 12 -

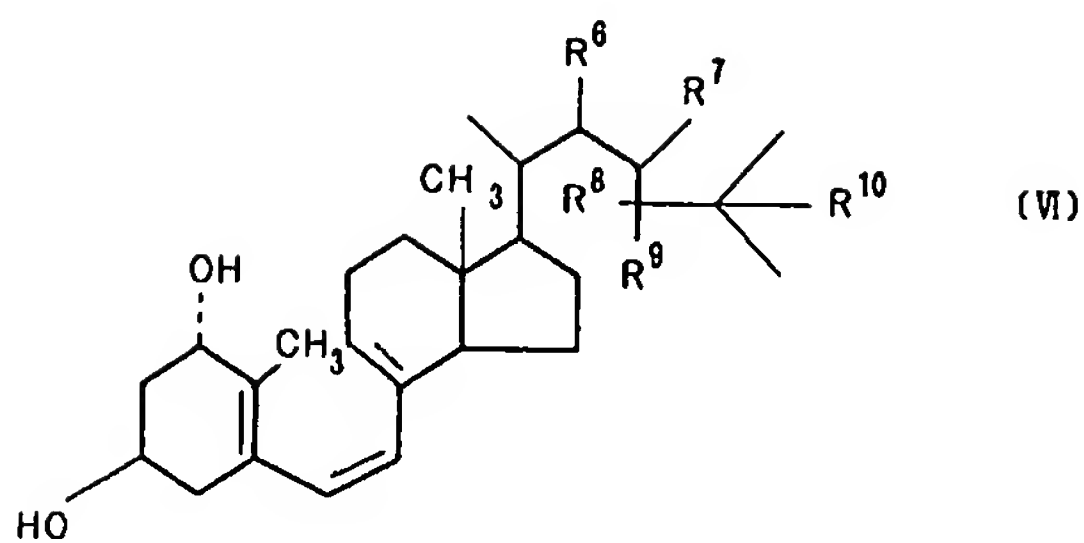
次いで、臭素化剤で7位を臭素化し、脱臭化水素化を行なうことによって、式 (V)



(式中 $R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}$ は式 (I) に対して定義したとおりである) の $1\alpha, 3\beta$ -ジヒドロキシステロイド-5,7-ジエンに変換する。

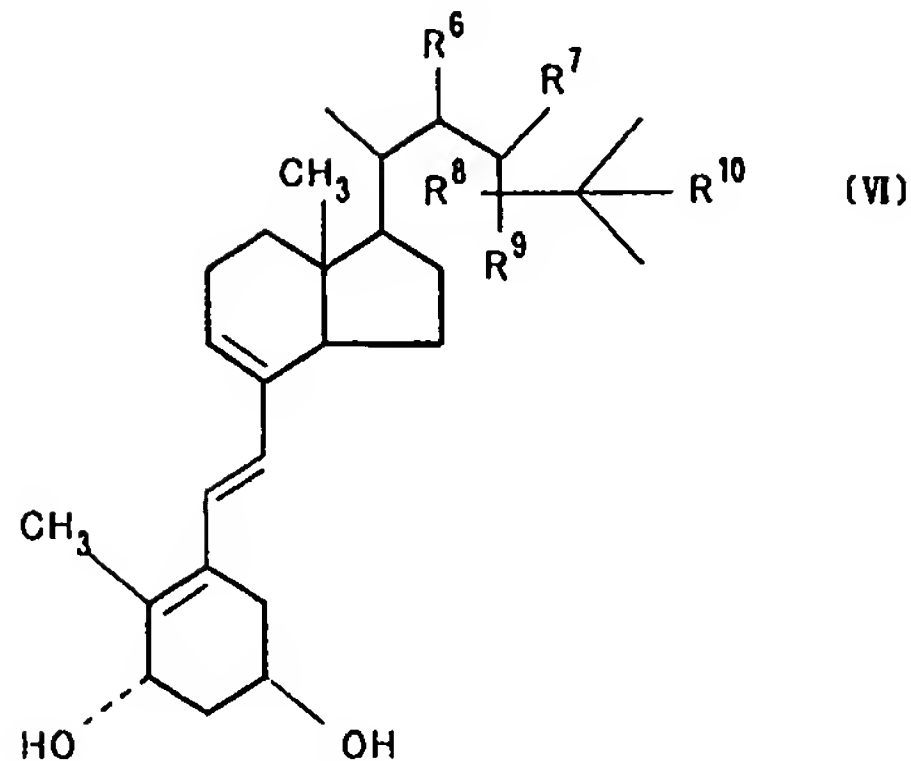
次いで、好ましくは例えば $275 \sim 300 nm$ の波長の近紫外光線で式 (V) のそのような化合物を照射することは、第一に式

- 14 -



(式中 R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} は式 (I) に対して定義したとおりである)

により表わすことのできる 1α -ヒドロキシ化プレビタミンの生成を促進する。式 (VI) の化合物を更に照射するかまたは穏和な条件例えば少量の沃素を使って比較的低温で沃素で処理すると、相当する式 (VI)



(式中 R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} は式 (I) に対して定義したとおりである)

の 1α -ヒドロキシタキステロール誘導体への変換を促進する。これは、所望によって例えばリチウム/液体アンモニアまたはナトリウム/液体アンモニアで還元してそのビタミンD型活性の故に有力な治療価値のある新規の 1α -ヒドロキシ-9,10-ジヒドロタキステロール誘導体を生成させることができる。

式 (VI) の化合物は式 (I) のビタミン誘導体

- 15 -

と熱的平衡を保持しており、そしてこれは例えばアルコールまたは炭化水素溶媒中で加熱することによってそのようなビタミン誘導体に変換することができる。

本発明を更に次の詳細な実施例により説明する。すべての温度は摂氏度である。

実施例 1

上皮小体切除/甲状腺切除ラットに 1α -ヒドロキシビタミンD₃、 1α , 25-ジヒドロキシビタミンD₃ を投与したときの、血清カルシウム水準、血清燐水準の上昇を調べた。結果は表-1に示したとおりである。

上皮小体切除/甲状腺切除ラット（これらは80~100 g 重量の雄チャールズ・リバー系ラットであり、各試験群は6匹のラットにより構成されていた）に対する血清カルシウムおよび燐水準に対する経口投与した 1α -ヒドロキシビタミンD₃ と 1α , 25-ジヒドロキシビタミンD₃ (0.1 μ g/kg、胃内挿管法) の効果を示している次の表は、未処理対照に比しての血清カルシウム水準の上昇

- 17 -

- 16 -

により示されるように、 1α -ヒドロキシビタミンD₃ が経口投与で秀れた活性を示すこと、一方、経口投与された 1α , 25-ジヒドロキシビタミンD₃ は比較的不活性であり、対照に比した場合血清カルシウム水準に有意の変化を与えないということを示している。この表はまた 1α -ヒドロキシビタミンD₃ により誘発される代謝変化は比較的短期持続のものであり、この 1α -ヒドロキシビタミンD₃ 処理ラット中の血清カルシウム水準はビタミン投与後24時間以内に対照ラットのそれに非常に近づくということを示している。このことは、 1α -ヒドロキシビタミンD₃ が系から速やかに除去され、従って望ましくないビタミン毒性副作用を生成する可能性がないことを確認するものである。

表-1より、 1α -ヒドロキシビタミンD₃ が血清カルシウム水準せしめること、従って家畜動物における低カルシウム血症に有効であることが判る。

- 18 -

表 1

上皮小体切除/甲状腺切除ラットにおける、血清カルシウムおよび血清水素におよぼす経口投与された1- α -ヒドロキシビタミンD₃および1- α , 25-ジヒドロキシビタミンD₃の影響

投与ビタミン	血清カルシウム水準 (mg/100ml)		血清水素水準 (mg/100ml)	
	投与8時間後	投与24時間後	投与8時間後	投与24時間後
添加なし (対照)	4.5±43	4.8±46	12.0±44	14.1±1.9
1- α -ヒドロキシビタミンD ₃	9.9±80	6.4±73	9.5±1.1	14.5±1.0
1- α , 25-ジヒドロキシビタミンD ₃	5.9±56	5.8±52	13.3±1.73	13.0±1.44

- 19 -

下で除去し、得られるビタミン含有固状物を家禽用飼料に飼料kg当り20gの割合で添加する。

(b) 乳牛、豚その他の家畜用強化飼料補給剤

1- α -ヒドロキシビタミンD₃の50 μ gをエタノール500ml中に溶解させ、得られた溶液を粉末化ドロマイト(Dolomite)石灰石500gでスラリー化する。次に前記スラリーを減圧下撹拌しながらエタノールを除去し、得られるビタミン含有固形物を標準粒状鉱物性補給剤45.5kg(100lb)と混合する。

参 考 例

1- α -ヒドロキシビタミンD₃の製造

(a) コレステール 1,4,6-トリエン-3-オン

コレステロール(19.3g)およびジクロロジシアノキノン(38g)を乾燥ジオキサン(500ml)中で還流下に22時間加熱した。次いでこの混合物を冷却し、濾過しそしてその濾液を蒸発乾燥させた。残渣をアルミナ上でクロマトグラフィーを行ない、そしてベンゼン/ヘキサンで溶出し、次いでベンゼンで溶出すると、標記トリエノンが淡色油

- 21 -

実施例 2

経口投与可能な1- α -ヒドロキシビタミンD₃

組成物

1- α -ヒドロキシビタミンD₃カプセル

1- α -ヒドロキシビタミンD₃を抗酸化剤として0.1% w/wブチル化ヒドロキシアニソールを含有する低過酸化物の滅菌落花生油に溶解させると、40 μ g/mlのビタミン濃度の溶液が得られた。得られたこの溶液の1/4 ml分量を慣用の技術によってゼラチン中に封入した。薬量は1日当り1~2カプセルである。1- α -ヒドロキシビタミンD₃、1- α , 25-ジヒドロキシビタミンD₃を20 μ g/mlの量で含有する溶液のそれぞれから上記の方法により同様にカプセルが調製された。

実施例 3

(a) 家禽用飼料組成物

1- α -ヒドロキシビタミンD₃の40mcgをエタノール(100~500 ml)中に溶解しそして得られる溶液を2kgの粉碎した石灰石でスラリーとする。次いで、スラリーを撹拌しつつエタノールを減圧

- 20 -

(11.5 g)として得られた。これは放置すると固化した。この物質の物理的性質は適正なものであった。

(b) 1- α , 2- α -エポキシコレステール 4,6-ジエン-3-オン

前記(a)からのトリエノン(1g)をエタノール(50ml)中で0°において10%水性水酸化ナトリウム(0.25 ml)および30%水性H₂O₂(2.5ml)で処理した。この混合物を5°に一夜置き、次いで得られたエポキサイドを析出し、水性アルコールで洗いそして乾燥させると、標記化合物(0.86g)が得られた。エタノールから再結晶すると無色針状晶m.p. 107~109°が得られた。

(c) 1- α , 3- β -ジヒドロキシコレステール 5-エン

塩化アンモニウム(0.5g)を含有する液体アンモニア(80ml)および乾燥テトラヒドロフラン(50ml)中金風リチウム(0.2g)の撹拌溶液に、乾燥テトラヒドロフラン(25ml)中前記(b)からのエポキサイド(4.3g)の脱酸素化した溶液を滴

- 22 -

下添加した。青色が消失した時、ステロイドの添加を止め、そして更にリチウム(0.2g)および塩化アンモニウム(1g)を加え、次いで更にエポキシイドの溶液を加えた。この一連の操作を、全部のステロイドが加えられてしまうまで繰返した。この点において、追加のリチウム片(0.2g、全部で0.8g)を加え、次いで更に塩化アンモニウム(全部で8g)を加えた。次いでほとんどのアンモニアを蒸発させ、そして残存する混合物を氷水中に注ぎ、そしてクロロホルムで抽出した。このクロロホルムを濃縮すると、褐色ゴム状物質が得られた。これを酸化アルミニウム(160g)上でクロマトグラフィーにかけた。酢酸エチル/ベンゼンで溶出すると1 α , 3 β -ジオールがガラス様物質として得られた。エタノールを加えるとこれは速やかに結晶化した。水性エタノールから再結晶すると標記化合物(1.7g) m.p. 161.5~163 $^{\circ}$ が得られた。実測値 C 80.40、H 11.39%、計算値(C₂₇H₄₆O₂) C 80.54、H 11.52%。

- 23 -

エーテルで抽出すると、ビタミンおよびプレビタミンジオールが得られた。これをシリカゲル(プレパラティブ tlc)(8% MeOH-CHCl₃)上で分離すると、13mgのビタミン(R_f 0.35)および8mgのプレビタミン(R_f 0.31)が得られた。このビタミンをエーテル-ペンタンから再結晶させると、微細な無色針晶 m.p. 132~133 $^{\circ}$ (加熱速度 1 $^{\circ}$ /4秒)、m.p. 128~129 $^{\circ}$ (加熱速度 1 $^{\circ}$ /25秒)が得られた。紫外吸収(エーテル) λ_{\max} 264nm (20,200)、 λ_{\min} 229nm (10,800)。吸光値には9%の誤差があるが、 $\lambda_{\max}/\lambda_{\min}$ 比は

1.87 \pm 10%である。(α)_D²⁰ (エーテル、C~

0.3%) + 26 $^{\circ}$ \pm 2 $^{\circ}$ 、(α)_D²⁰ \times (264nmにお

ける) 吸光係数の積約 5.2 \times 10⁵ \pm 10%、 ν_{\max} (CHCl₃) 3700, 3500, 1600~1650, 1040 cm⁻¹。NMR (d₆-アセトン) H₆ + H₇、 δ 6.20 (一見、J = 11.5Hz)にABカルテット、

- 25 -

(d) 1 α -ヒドロキシビタミンD₃

脱酸素したエーテル(200ml)中で、135mgの1 α , 3 β -ジヒドロキシコレステ-5-エンにジプロモメチルヒダントイン、次いでトリメチルホスファイトを反応せしめて1 α , 3 β -ジヒドロキシコレステ-5,7-ジエンを得、次いでこれに無水酢酸を反応せしめて得られる1 α , 3 β -ジアセトキシコレステ-5,7-ジエン(m.p. 118~119 $^{\circ}$)を15分間照射し、そしてその生成物を1% AgNO₃-シリカゲル(CHCl₃) (プレパラティブ tlc)上で分離すると68mgの出発物質(より極性の分画)および粗プレビタミン(54mg、より非極性の分画)が得られた。

このようにして得られたプレビタミンを75 $^{\circ}$ で2時間脱酸素イソオクタン(15ml)中でアルゴン下に加熱した。

得られたビタミンとプレビタミンとの混合物をメタノール(4ml)に溶解させ、そしてこの溶液を1mlの2.5%メタノール性KOHで処理し、そして室温に2時間保った。水で希釈しそして

- 24 -

H₁₉ δ 4.92 および δ 5.37ppmに2個の細い1-プロトンマルチブレット。このプレビタミン(λ_{\max} 260nm および λ_{\min} 232nm) (11mg、2回の別々の照射より)を脱酸素したイソオクタン(8ml)に溶解させ、そして75 $^{\circ}$ に1.5時間加熱した。前のようにしてプレパラティブ tlcにより単離すると、更に4.6mgのビタミンが得られた。ここでは分解が起っており、実際にはプレビタミンは残っていなかった。1 α -ヒドロキシビタミンD₃に対する分析は、実測値 C 80.6%、H 11.04%、計算値(C₂₇H₄₄O₂) C 80.9%、H 11.07%である。

特許出願人 リサーチ・インスティテュート・フ
オア・メデイスン・アンド・ケミス
トリー・インコーポレイテッド

復代理人 弁理士 佐藤辰男

外1名

- 26 -

第1頁の続き

優先権主張

⑫1973年5月21日⑬米国(U S)⑭362339

⑯発 明 者

ロバート・ヘンリー・ アメリカ合衆国マサチューセッツ州ケンブリッジ、アマー
ヘツセ ストストリート49番

⑰発 明 者

エチオ・リツアルド オーストラリア国オーストラリア・キャピタル・テリトリ
ー・2605、ギヤラン、ホープグッドプレイス14番